

Curso precongreso .Guía de Buenas Prácticas de Preparación de Medicamentos:
aplicación y aspectos prácticos

Fórmulas orales líquidas para pacientes pediátricos o con dificultades de deglución :

Estabilidad físico-química y microbiológica, validación galénica, asignación de periodos de validez, envasado y conservación.



Carmela Dávila Pousa
Complejo Hospitalario Universitario Pontevedra
Grupo de Trabajo Farmacotecnia SEFH



CONGRESO NACIONAL
SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACIA
HOSPITALARIA
VALENCIA, DEL 10 AL 13 DE NOVIEMBRE DE 2015



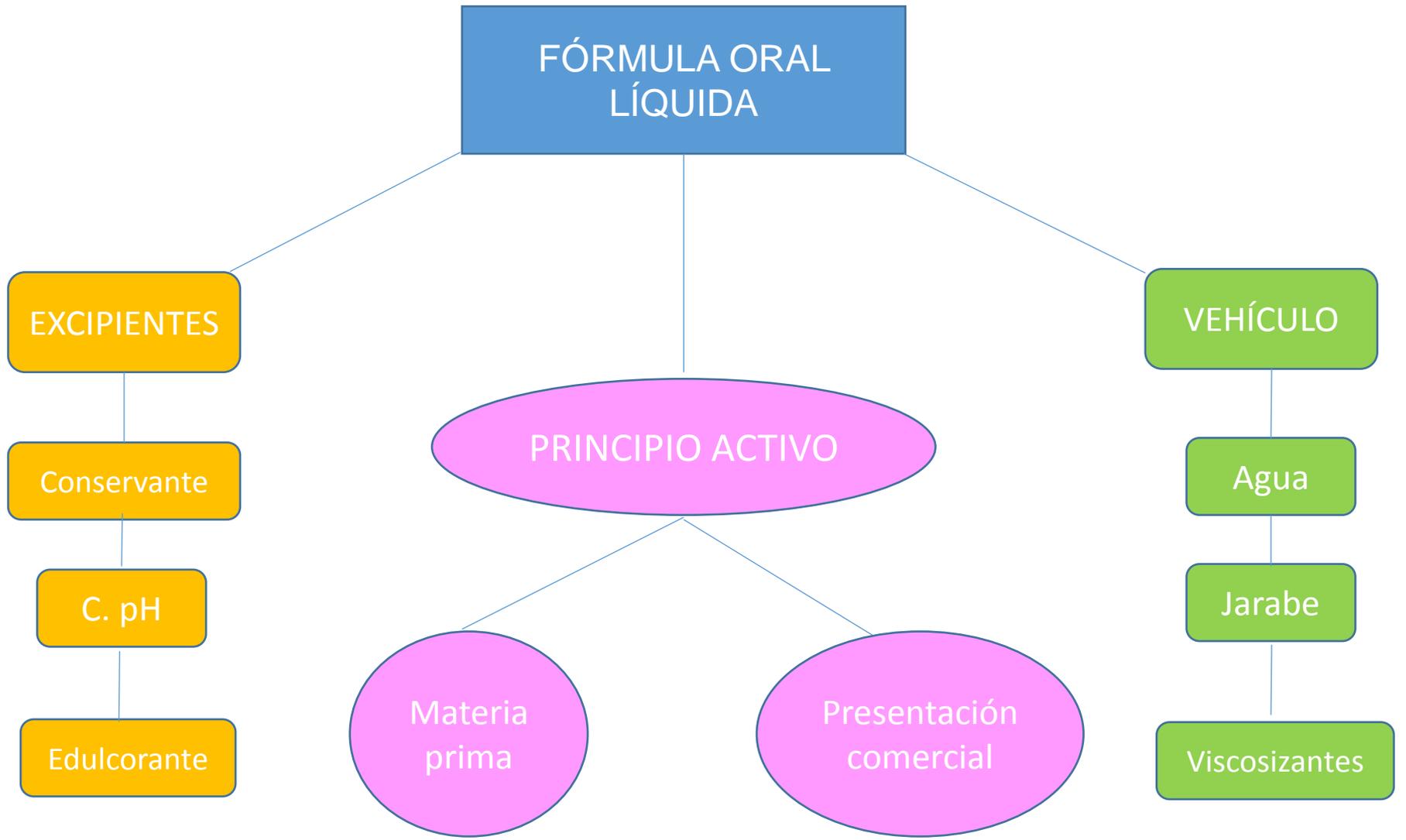
Sociedad Española de
Farmacia Hospitalaria



RFE:

*Las **preparaciones líquidas para uso oral** son normalmente disoluciones, emulsiones o suspensiones que contienen uno o más principios activos en un vehículo adecuado; sin embargo, pueden estar constituidas por principios activos líquidos que se utilizan como tales (líquidos orales)*





Que nos preocupa ?

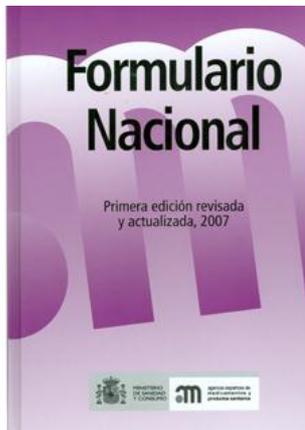


Estabilidad físico-química
Contaminación microbiológica
Período de validez

Eficacia
Seguridad
Toxicidad excipientes
Adherencia

Que teníamos ?

REAL DECRETO 175/2001, de 23 de febrero, por el que se aprueban las normas de correcta elaboración y control de calidad de fórmulas magistrales y preparados oficinales.

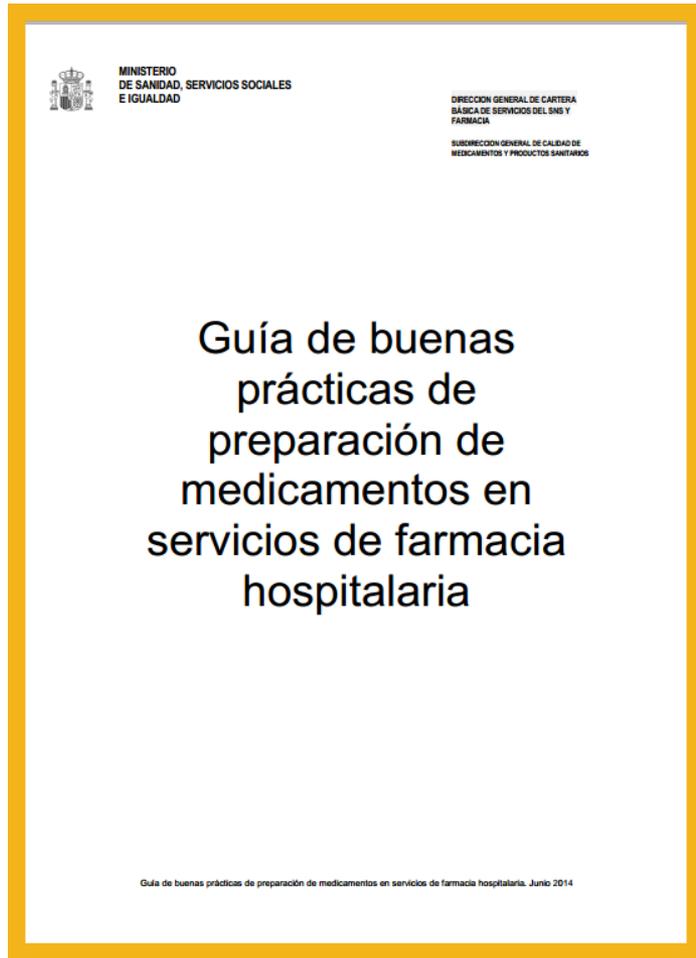


- PNL/FF/004/00 Elaboración jarabes
- PNL/FF/007/00 Elaboración soluciones
- PNL/FF/008/00 Elaboración suspensiones



〈795〉 PHARMACEUTICAL
COMPOUNDING—NONSTERILE
PREPARATIONS

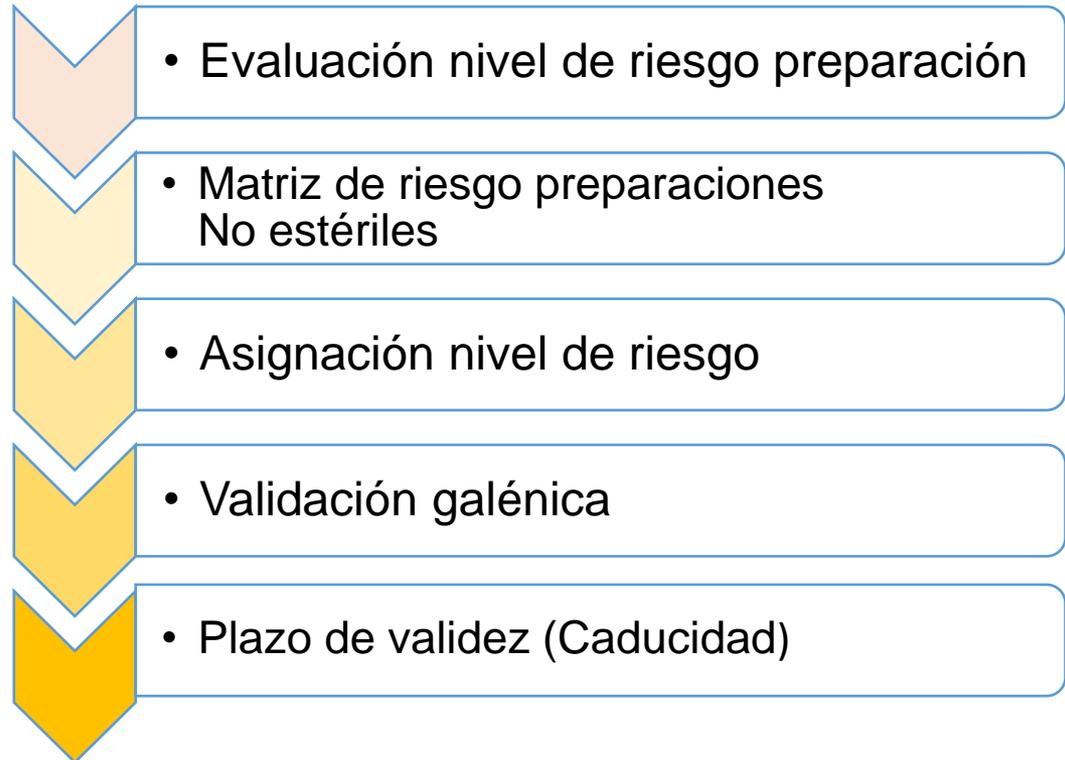
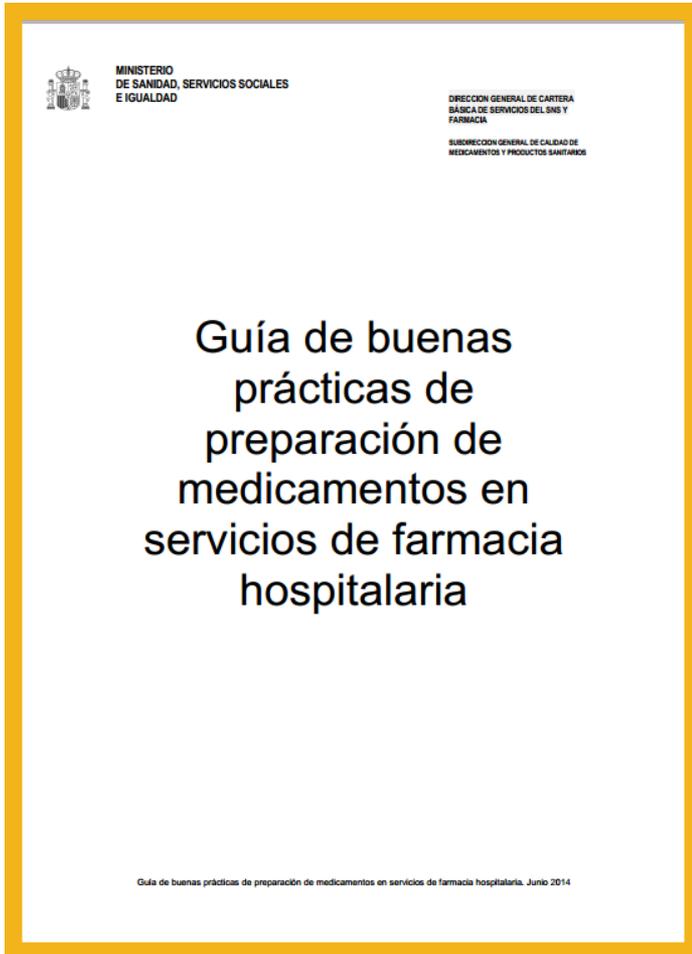
Que tenemos ?



1. Personal
2. Instalaciones y equipos
3. Documentación
4. Preparación
5. Sistemas automatizados
6. Control de calidad
7. Actividades subcontratadas
8. Problemas de calidad y retirada de productos
9. Auditorías internas

GBPP

Que tenemos ?



GBPP



Proceso de preparación

<ul style="list-style-type: none"> • Redispersión o dilución de medicamentos sólidos para su posterior dosificación parcial o en forma multidosis. • Preparaciones que requieran dispositivos y operaciones especiales durante su preparación o administración. • Preparaciones que requieran cálculos complejos con conversión de unidades (mg-mmol, mg-%) para determinación de dosis y concentración. • Reconstitución y dilución de preparaciones líquidas extemporáneas o multidosis utilizando diferentes diluyentes o volúmenes no indicados en ficha técnica/prospecto o en bibliografía • Mezclas de más de 2 medicamentos en solución, suspensión o emulsión sin datos de estabilidad. • Proceso de preparación unitaria que dura más de 20 minutos. 	C
<ul style="list-style-type: none"> • Redispersión o dilución de medicamentos sólidos para administración extemporánea en forma líquida no indicada las instrucciones en el prospecto o ficha técnica siempre que se administre todo el contenido. Uso total. • Preparaciones que requieren cálculos sencillos. • Proceso de preparación unitaria que dura entre 5 y 20 minutos. 	B

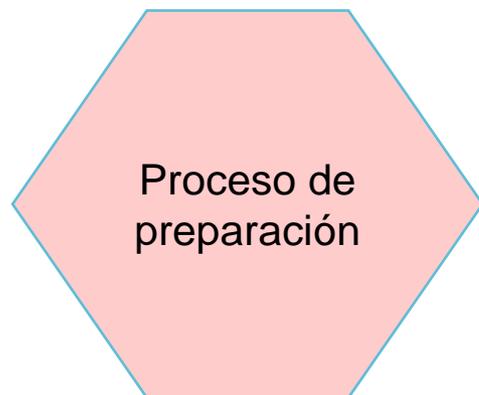
Vía de administración de la preparación

<ul style="list-style-type: none"> • Mucosas internas, vía vaginal o intranasal. 	C
<ul style="list-style-type: none"> • Vía oral, bucal, sublingual o rectal. Sondas u ostomías. 	B

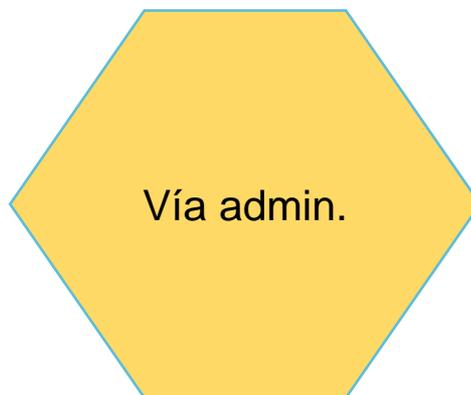
Vulnerabilidad de la preparación

<ul style="list-style-type: none"> • Sustancias de alto riesgo de contaminación microbiológica que requieren manipulación en ambiente controlado para uso multidosis. • Formas farmacéuticas complejas de liberación modificada. 	D
<ul style="list-style-type: none"> • Medicamentos con alto riesgo de inestabilidad fisicoquímica, higroscópicos, riesgo de oxidación, riesgo de precipitado, agregación, degradación pH dependiente, solubilización dificultosa o lenta, coloraciones, separación de fases. • Sistemas inestables emulsiones y suspensiones a partir de sólidos que requieren validación galénica para poblaciones vulnerables. • Preparaciones cuya información de estabilidad no está disponible. 	C
<ul style="list-style-type: none"> • Preparados de bajo riesgo de contaminación para uso multidosis. • Información de estabilidad y conservación publicada en estudios validados, ficha técnica o prospecto. • Preparados sensibles a la luz o temperatura. 	B

Las preparaciones orales líquidas se caracterizan al menos con 3 criterios B



≥B



B



≥B

NIVEL DE RIESGO Y REQUISITOS ASOCIADOS

Nivel de riesgo	Requisitos de preparación	Otros requisitos ⁽¹⁾
<p>Si el conjunto de letras contiene al menos una C o tres o más B (y no contiene ninguna D), se considera una</p> <p>“Preparación de riesgo medio”</p>	<p>Servicio de farmacia. Preparación en la zona de preparación de no estériles en sala blanca (ambiente controlado)</p>	<ul style="list-style-type: none"> Validación galénica obligatoria Plazo de validez según cuadro inferior o según estudios que superen los establecidos en las recomendaciones.
	<p>Servicio de farmacia. Preparación en zona de preparación de no estériles sin sala blanca</p>	<ul style="list-style-type: none"> Validación galénica obligatoria Plazo de validez según cuadro inferior.



Validación galénica

La validación galénica tiene como objetivo asegurar la calidad del producto final durante todo el período de validez, en su acondicionamiento y cumpliendo las indicaciones de conservación.

Estudios galénicos según forma farmacéutica

Estudios de estabilidad preparación final y productos intermedios

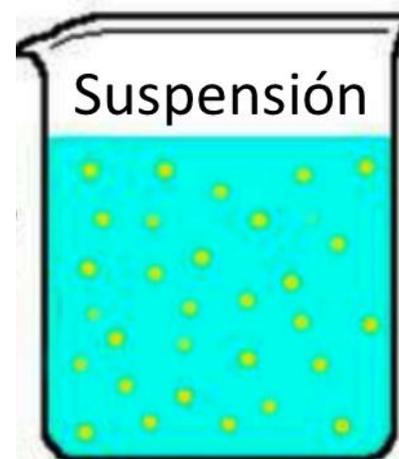
Ensayos descritos en la farmacopea

Validación galénica

Estudios galénicos según forma farmacéutica



Ausencia de partículas, limpidez
Ausencia de precipitados durante el periodo de validez asignado.



Asegurar redispersabilidad
Homogeneidad de la preparación tras agitación
Ausencia de agregados o precipitados durante período validez



Evaluación caracteres organolépticos
Lotes: pH , control microbiológico



FN: Ensayos de las formulaciones orales líquidas

Forma farmacéutica	Controles
Soluciones	Caracteres organolépticos (FM, FMT y PO). Verificación del peso y/o volumen (FMT y PO). Lotes: <ul style="list-style-type: none">• grado de coloración (RFE 2.2.2).• limpidez y grado de opalescencia (RFE 2.2.1).• densidad relativa (RFE 2.2.5).• pH (PN/L/CP/001/00).• control microbiológico (RFE 5.1.4).
Suspensiones	Caracteres organolépticos (FM, FMT y PO). Verificación del peso o volumen (FMT y PO). Lotes: <ul style="list-style-type: none">• velocidad de sedimentación.• viscosidad (RFE 2.2.8).• densidad relativa (RFE 2.2.5).• pH (PN/L/CP/001/00).• control microbiológico (RFE 5.1.4).
Jarabes	Caracteres organolépticos (FM, FMT y PO). Verificación del peso (FMT y PO). Lotes: <ul style="list-style-type: none">• grado de coloración (RFE 2.2.2).• limpidez y grado de opalescencia (RFE 2.2.1).• densidad relativa (RFE 2.2.5).• control microbiológico (RFE 5.1.4).• pH (PN/L/CP/001/00).

Formulación Magistral en Pediatría. Aspectos Prácticos de la Farmacotecnia en un Servicio de Farmacia. Astellas Pharma SA. 2011

<http://www.sefh.es/bibliotecavirtual/FARMACOTECNIA/AspectosPracticos.pdf>

Validación galénica

pH

- El pH de una solución es uno de los factores más importantes que afectan a la estabilidad de una formulación.
- Cada principio activo en solución tiene un rango de pH en el que presenta su máxima estabilidad.

	pH óptimo	pH no recomendable
Ácido fólico	>8	< 8 precipitación
Fenobarbital sódico	> 8,5 - 9	Según concentración < 7,5-8,5 precipitación e hidrólisis
Furosemida	9	< 7 precipitación Hidrolisis en medio ácido
Hidroclorotiazida	3	
Midazolam CIH	3 - 3,6	
Omeprazol	11	< 7,8 degradación
Propranolol	2,8-3,5	

Validación galénica

pH

Jarbes simples comerciales	pH fabricante	Conservante
Acofarma	(5,2 - 5,7)	Sorbato potásico (Benzoato sódico , Ácido cítrico)*
Fagron	→ 6	Nipagín
Guinama	7 – 9	Nipagín sódico + Nipasol sódico (0,1%)

* Según lotes

El FN no especifica rango de pH para jarabe simple, tampoco las farmacopeas (USP, BP)

Validación galénica

Ensayos descritos en la farmacopea

Control microbiológico preparaciones no estériles : capítulos 2.6.12 y 2.6.13

5.1.4. Calidad microbiológica de las preparaciones farmacéuticas y de las sustancias para uso farmacéutico no estériles:

	Recuento de microorganismos aerobios totales (RMAT)	Recuento de levaduras y mohos totales (RLMT)	
Preparaciones acuosas vía oral	10^3 UFC/g o mL	10^2 UFC/g o mL	Ausencia de <i>Escherichia coli</i> (1g o 1 mL)

- Evaluar importancia de otros microorganismos recuperados según vía admon. administración, naturaleza del producto , susceptibilidad paciente, patología base.
- USP 34 : prueba de microorganismos específicos : *E. coli*, *Salmonella spp*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, Clostridios y *Candida albicans*.

Validación galénica

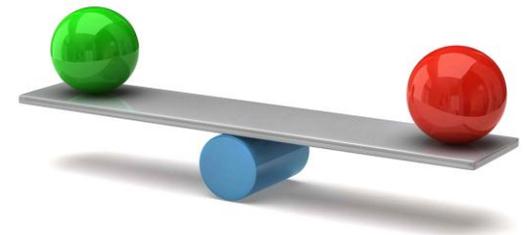
Ensayos descritos en la farmacopea

2.9.27. Uniformidad de masa de las dosis obtenidas de envases multidosis

Se utiliza con las formas farmacéuticas orales (granulados, polvos para uso oral y líquidos) , que se suministran en **envases multidosis** a los que el fabricante ha provisto de un **dispositivo dosificador**.

Pesar individualmente 20 dosis tomadas al azar de uno o más envases con el **dispositivo dosificador suministrado**, y determinar las masas individuales y la masa media.

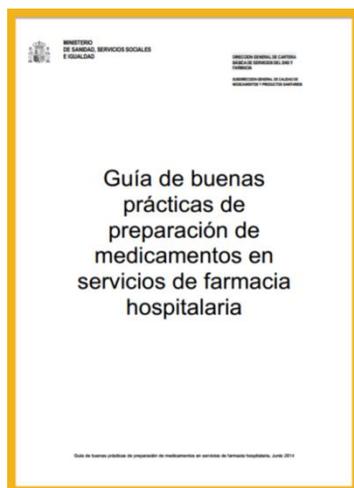
No más de 2 de las masas individuales **se desvían de la masa media en más del 10 %** y ninguna se desvía en más del 20 %.



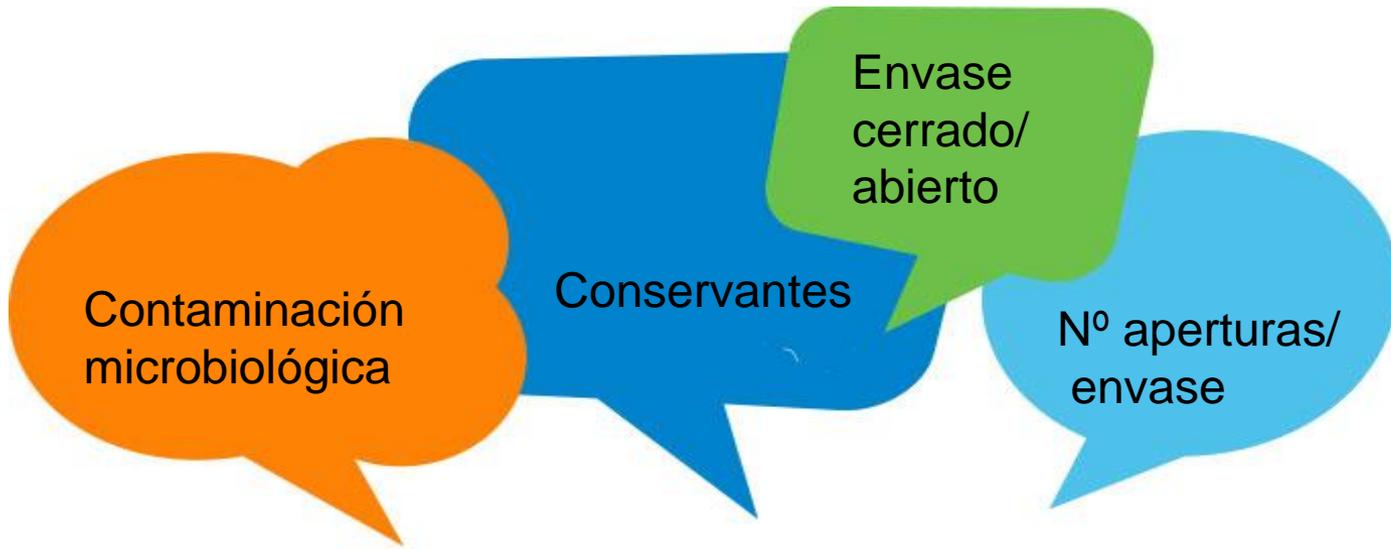
Plazo de validez – GBPP

PLAZOS DE VALIDEZ		
Preparaciones no acuosas (cápsulas, comprimidos, supositorios...)		Hasta el 25% de la caducidad original, máximo 6 meses.
Preparaciones acuosas	Vía oral (soluciones, suspensiones...)	14 días a temperatura entre 2 y 8 °C
	Vía no oral (cremas, soluciones tópicas...)	La duración del tratamiento, máximo 30 días

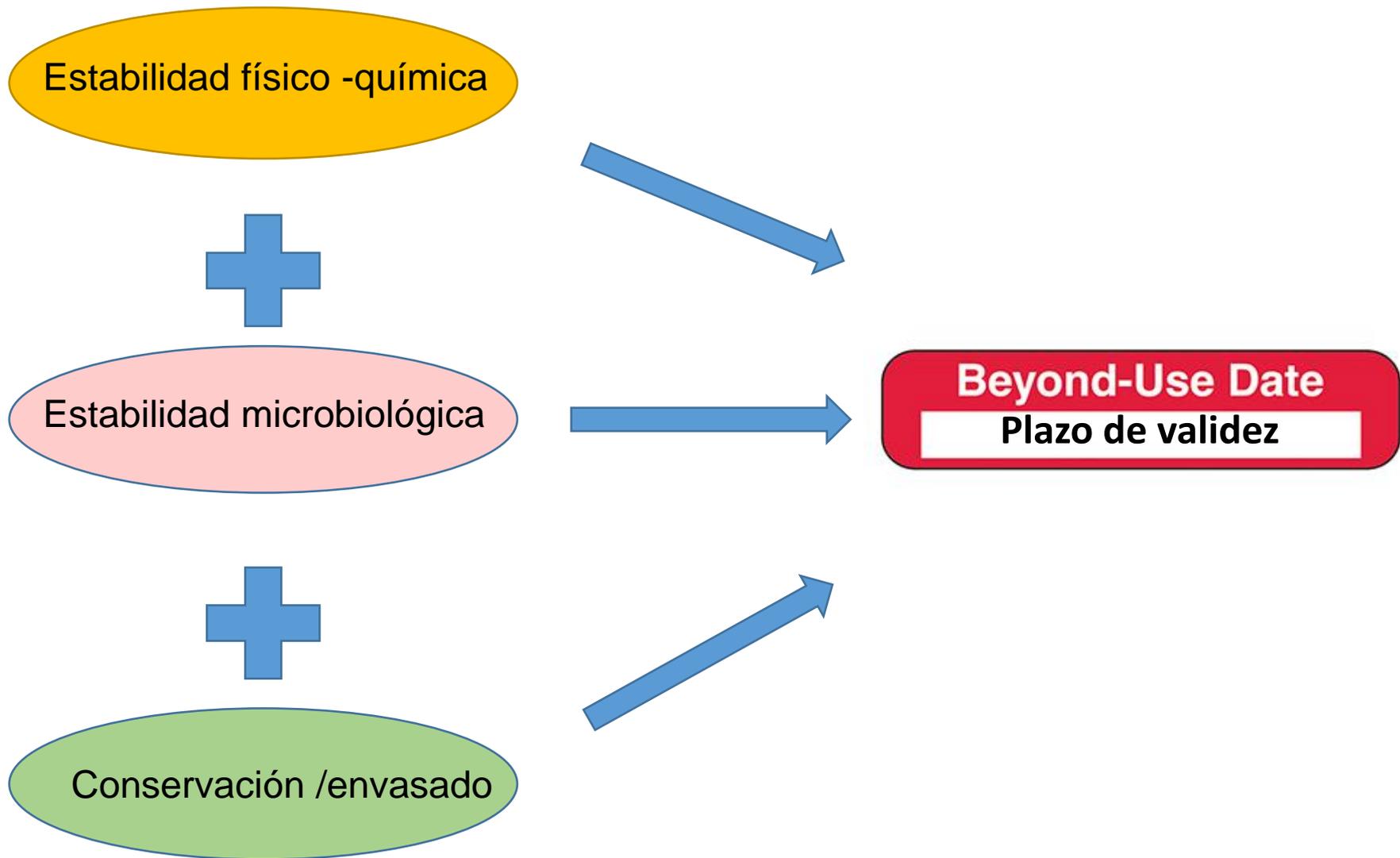
- (1) En aquellos casos en los que un servicio de farmacia asigne plazos de validez superiores a los establecidos, deberá realizar un control de calidad galénico y de estabilidad y estar convenientemente documentadas. Las preparaciones solo pueden almacenarse a temperaturas por debajo de la temperatura ambiente si no está contraindicada esa posibilidad.
- (2) Las preparaciones de riesgo alto deben someterse a un doble chequeo antes de preparación.

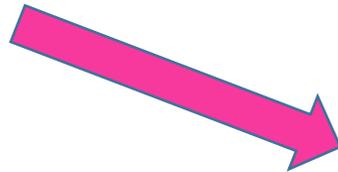


Plazo de validez teórico cuando no hay datos de estabilidad físico-química documentados

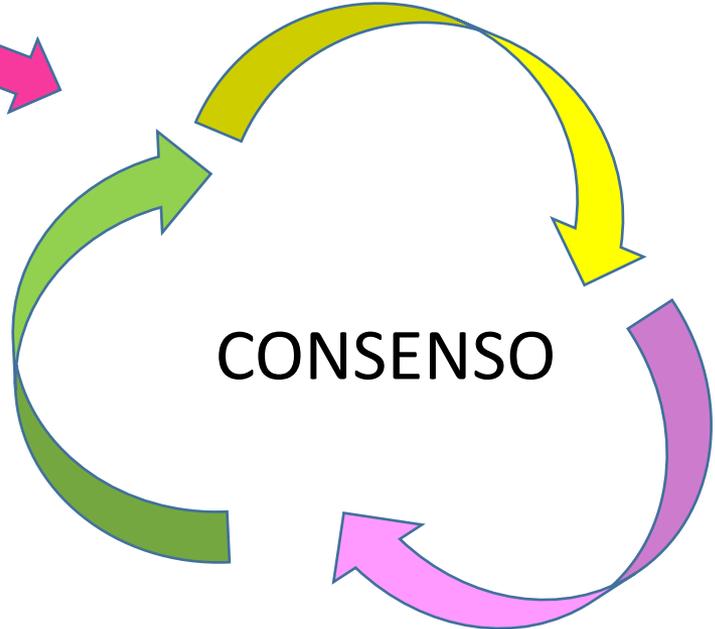


Fórmula oral líquida=
preparación multidosis + solución/suspensión acosa *





Estabilidad físico-química



Conservación /envasado

Estabilidad microbiológica

FARMACOTECNIA

BOLETÍN INFORMATIVO

Volumen 4. Nº 1 ENERO – ABRIL 2015



Grupo de Trabajo de Farmacotecnia de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria

SUMARIO

- **Período de validez y caducidad de formas farmacéuticas no estériles orales líquidas**
- **Resolución de la AEMPS sobre el plasma autólogo y sus fracciones**
- **Fórmulas magistrales anestésicas de aplicación tópica: gel LAT**
- **Bibliografía fórmulas magistrales**
- **Bibliografía mezclas intravenosas**
- **Otras referencias bibliográficas**

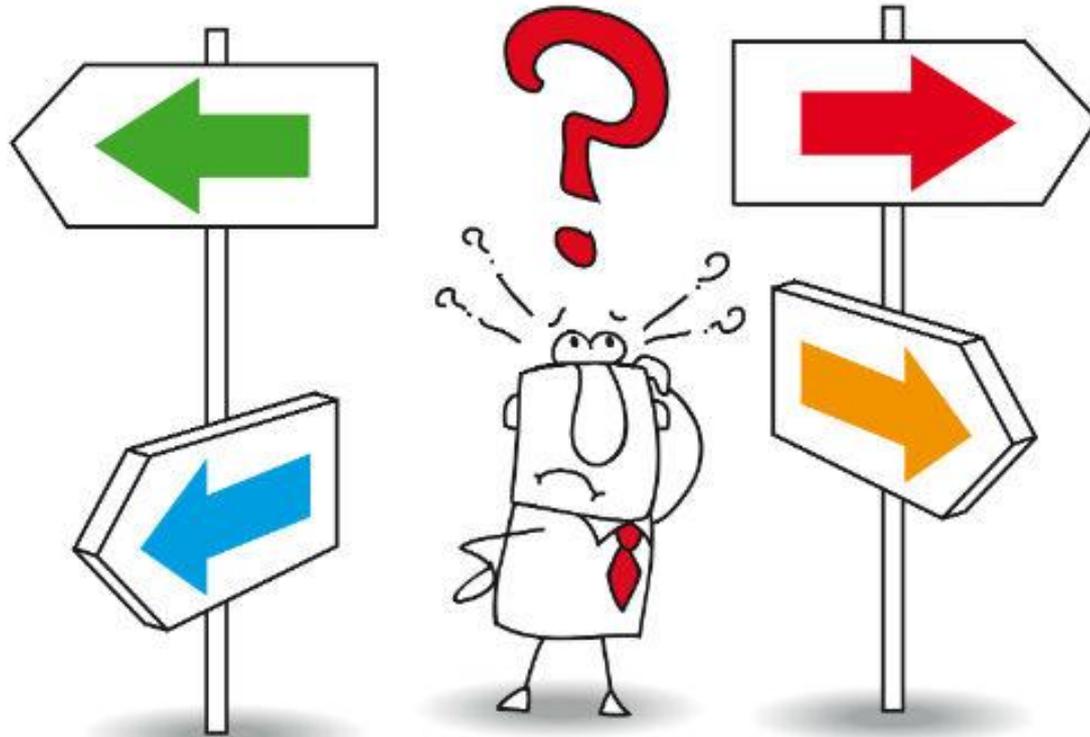
Tabla II

Plazo de validez / fecha máxima de utilización de preparaciones acuosas orales líquidas para principios activos que se pueden conservar a temperatura ambiente y a Tª 2-8°C (recomendaciones / consenso GFT SEFH)	
Sin estudios de estabilidad físico-química	a) Máximo 14 días a Tª 2-8°C envase cerrado. Una vez abierto el envase 8 días Tª 2- 8°C (sin conservantes) o 14 días a Tª 2-8°C (con conservantes).
Con estudios de estabilidad físico-química ≥ 30 días y sin conservantes	b) Máximo 30 días Tª 2-8°C envase cerrado. Una vez abierto 14 días. Tª 2- 8°C. c) En ambiente controlado: 30 días Tª ambiente o a Tª 2-8°C en envase cerrado. Una vez abierto 8 días Tª ambiente o 14 días a Tª 2- 8°C.
Con estudios de estabilidad físico-química >30 días, con conservantes y sin estudios de estabilidad microbiológica	d) La misma caducidad que la fisicoquímica hasta un máximo de 90 días en envase cerrado a Tª 2-8°C, tras apertura hasta un máximo de 30 días a Tª 2-8°C. e) En ambiente controlado: La misma caducidad que la fisico-química hasta un máximo de 90 días a Tª ambiente o a Tª 2-8°C en envase cerrado, tras apertura 30 días a Tª ambiente o a Tª 2-8°C.
Para fórmulas individualizadas no es necesario realizar control microbiológico ajustándose a los cinco postulados iniciales a) b) c) d) e)	
Para la elaboración de lotes (cantidades para más de 25 pacientes) apartados b) c) d) y e)	f) Cuando validemos el método de preparación de una nueva fórmula, incorporar ensayo de carga microbiana para formas orales de la Farmacopea. Criterios: 10^3 UFC/mL de bacterias aerobias, 10^2 UFC/mL de hongos, ausencia de E.coli

No se recomienda elaborar ningún lote para el apartado a)

CASO PRÁCTICO





Elaboración de una fórmula oral líquida por desabastecimiento comercial con cefuroxima axetilo para un paciente pediátrico de 2 años y 10 Kg de peso

Posología: Niños entre 3 meses y 5 años15 mg/kg/día
divididos en dos tomas

1. Análisis composición presentación comercial

ZINNAT granulado para suspensión oral en frasco

Cada 5ml de suspensión reconstituida contienen:

	ZINNAT 125	ZINNAT 250
Cefuroxima (D.O.E.) (axetilo)	125 mg	250 mg
<u>Excipientes:</u>		
Sacarosa	3,062 mg	2,289 mg
Aspartamo (E951)	21 mg	45 mg

6.1 Lista de excipientes

Ácido esteárico

Povidona

Sacarosa

Aspartamo (E951)

Goma xantán

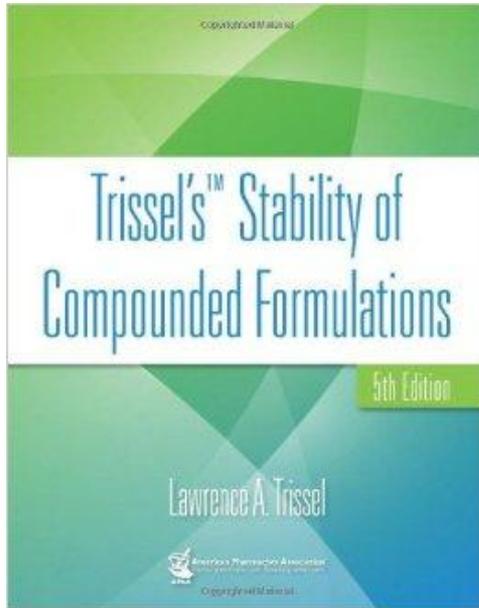
Acesulfamo potásico

Saborizante tutti-frutti (contiene glucosa)

Refrigerar inmediatamente en nevera 2-8°C hasta un máximo de 10 días



2. Revisión bibliográfica / Formularios on-line



Procedimientos (PNT)



PharmInfoTech

Database of Oral Liquid Formulations - eMixt

Database of Oral Liquid Formulations - eMixt

CEFUROXIME

REFERENCES

1. St Claire R.L., Caudill W.L. The stability of cefuroxime axetil in beverages (letter) *Am J Hosp Pharm* 1989; **46**(2): 256.
2. Prammar Y., Das Gupta V., Bethea C., Zerai T. Stability of cefuroxime axetil in suspensions. *J Clin Pharm Ther* 1991; **16**(5): 341-4.

Cefuroxime Axetil 10-mg/mL Oral Liquid



Author(s): Allen Loyd V Jr

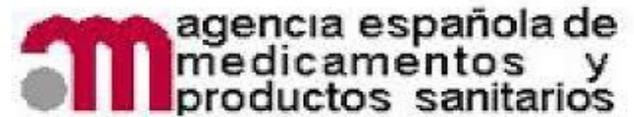
Issue: Mar/Apr 2007 -



La estabilidad de las preparaciones farmacéuticas : Cefuroxime axetil

?	?	?	?	?	?	?	?
?		250 mg Ceftin®	Esencia de naranja >> 40 ml	25°C	?	2	 2491
?		125 mg Ceftin®	Esencia de uva >> 40 ml	25°C	?	2	 2491
?		125 mg Ceftin®	Esencia de naranja >> 40 ml	25°C	?	2	 2491
?		250 mg Ceftin®	Esencia de uva >> 40 ml	25°C	?	2	 2491
?		600 mg ®= (Glaxo Welcome)	Jarabe simple pH 6,8 >> 60 ml	5°C		28	 2699

3. Fuente de materia prima

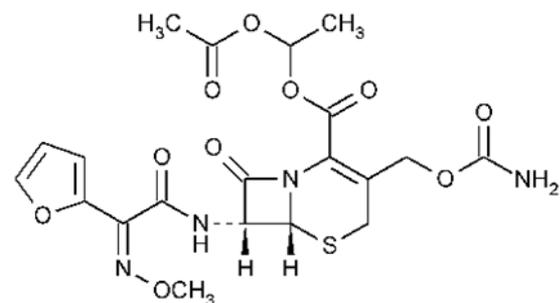


agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios

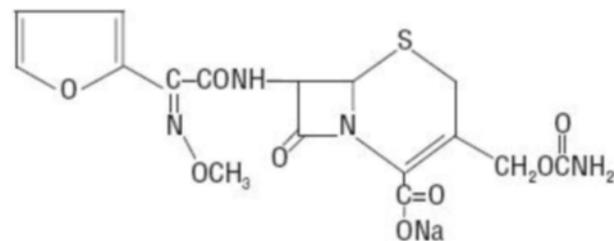


CIMA:
Centro
de

Información Online de
Medicamentos de la
AEMPS



Cefuroxima axetilo oral Comp



Cefuroxima sódica parenteral liofilizado

Zinnat® 500 mg

Cefuroxima / Cefuroxime

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Croscarmelosa sódica
Laurilsulfato de sodio
Aceite vegetal hidrogenado

Sílice coloidal anhidra
Celulosa microcristalina
Hipromelosa (E464)
Propilenglicol
Parahidroxibenzoato de metilo (E218)
Parahidroxibenzoato de propilo (E216)
Dióxido de titanio (E171)
Benzoato de sodio (E211)

Evaluar toxicidad
excipientes

Paciente 2 años



Propilenglicol

Benzoato sódico

FARMACOTECNIA

BOLETÍN INFORMATIVO

Volumen 4. Nº 2 MAYO – AGOSTO 2015



Grupo de Trabajo de Farmacotecnia de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria

SUMARIO

- **Excipientes en formulaciones líquidas orales**
- Paromomicina tópica para tricomoniasis vaginal
- Estabilidad de un gel de timolol al 0.5 % para el tratamiento del hemangioma infantil
- Bibliografía fórmulas magistrales
- Bibliografía mezclas intravenosas
- Bibliografía temas varios

EXCIPIENTES	RECOMENDACIONES	INGESTA DIARIA ADMITIDA*	EFFECTOS ADVERSOS
Alcohol bencílico ** Ácido benzoico ** (conservantes en inyectables, soluciones) Benzoatos	-Contraindicado en neonatos (metabolismo inmaduro) -Evitar en niños < 3 años	5 mg/kg	-Acidosis metabólica, depresión respiratoria y del sistema nervioso central -Kernicterus en neonatos
Propilenglicol (solvente en preparados orales, e inyectables)	-No recomendado en pacientes < 4 años (vía metabólica limitada)	25 mg/kg	-Depresión del sistema nervioso central -Efecto laxante debido a la elevada osmolaridad tras la administración oral

3. Fuente de materia prima: FF comercial

CEFUROXIMA NORMON 500 mg
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON
PELICULA EFG -

6.1 Lista de excipientes

Celulosa microcristalina

Croscarmelosa sódica

Laurilsulfato de sodio

Sílice coloidal

Aceite vegetal hidrogenado

Hipromelosa

Dióxido de titanio (E-171).

Evaluar toxicidad excipientes

Paciente 2 años



Suspensión

4. Selección vehículo y excipientes

Zinnat granulado polvo para suspensión oral

6.1 Lista de excipientes

Ácido esteárico

Povidona

Sacarosa

Aspartamo (E951)

Goma xantán

Acesulfamo potásico

Saborizante tutti-frutti (contiene glucosa)

Reconstitución : agua

Sacarosa



Agua
purificada/



estéril



5. Concentración mg/mL y volumen fórmula

2 años y 10 Kg de peso

Posología:

Niños entre 3 meses y 5 años : 15 mg/kg/día, divididos en dos tomas.

Dosis total 15mg x10 =150mg Dosis /toma = 75mg

Volumen/ dosis (factor fundamental para la aceptabilidad FOL)

Menores 5 años < 5 mL

Mayores 5 años..... <10 mL



Caso práctico = 25 mg/mL 3 mL = 75 mg /Dosis

5. Concentración mg/mL y volumen fórmula

Volumen fórmula = duración de tratamiento
+ % volumen residual dosificación
+ % perdidas elaboración suspensión
+ perdidas administración

8-10 días..... **3mL x 2 tomas /día x 10 días = 60 mL**

80-100 mL..... **80 mL x 25mg/mL= 2000 mg**
100 mL x 25mg/mL = 2500 mg

Partiendo de cefuroxima comprimidos 500 mg utilizar unidades sin fraccionar

6. Composición/ PNT

Cefuroxima axetilo 25mg/mL..... 100 mL

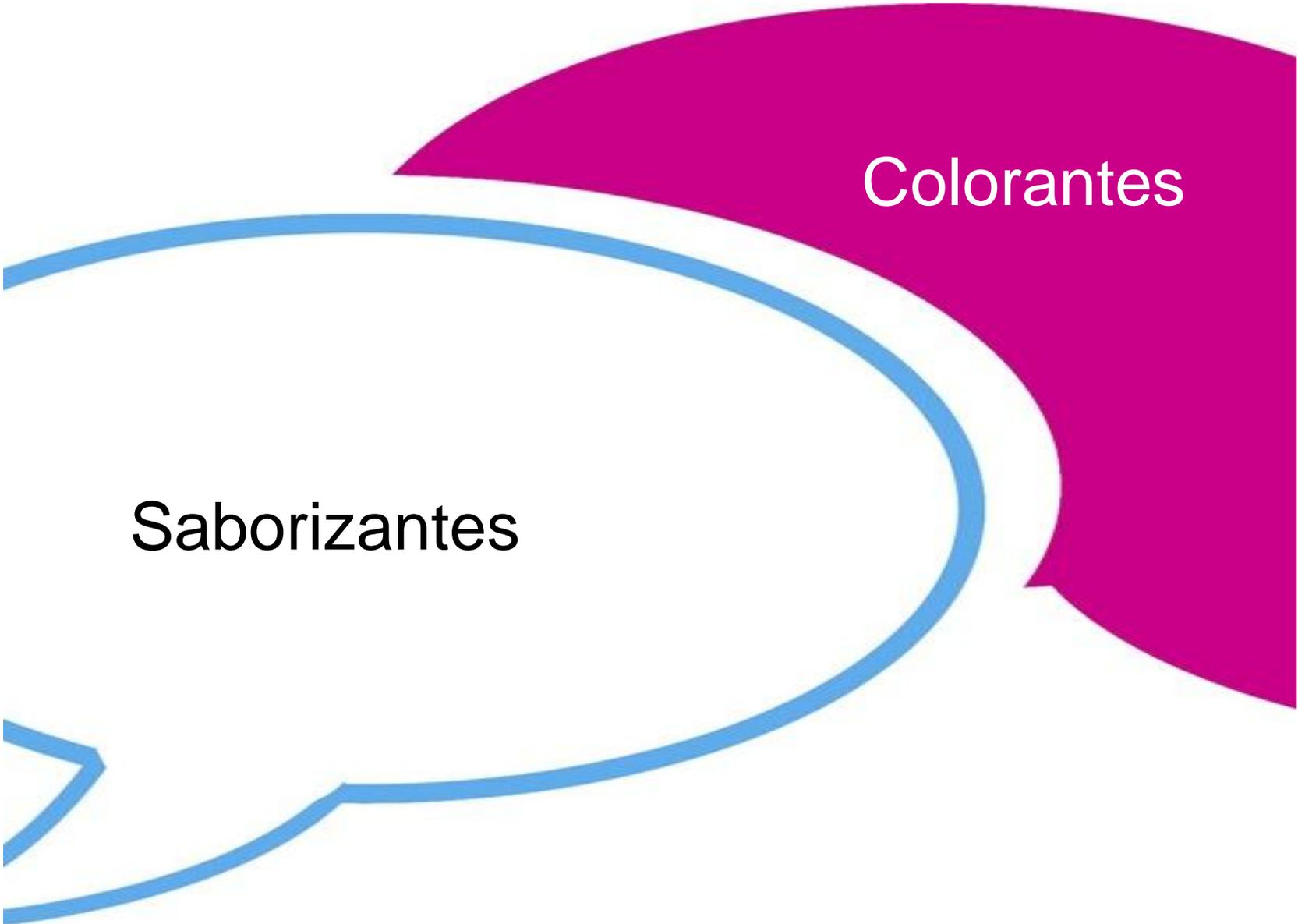
Cefuroxima axetilo Normon comp 500mg.....5 comp

Agua estéril* 10 mL

Jarabe simple c.s.p.....100 mL

Incluimos jarabe simple como agente suspensor y edulcorante

* Si la suspensión es muy viscosa se puede reformular y añadir un % mayor de agua. Los comprimidos contienen excipientes viscosizantes.



Saborizantes

Colorantes

ESENCIA MELOCOTÓN

Descripción: Aroma mezcla de sustancias naturales y/o sintéticas

Datos Físico-Químicos: Esencia melocotón oral

Líquido oleoso, límpido amarillo, de olor característico (frutal, melocotón). Densidad: 1,123 - 1,143 g/ml. Índice refracción: 1,4280 - 1,4490.

Excipientes: alcohol bencílico, propilenglicol, glicerilo triacetato.

Propiedades y usos: Se trata de una esencia destinada fundamentalmente como aromatizante en la fabricación de productos farmacéuticos o cosméticos.

Contraindicaciones: Embarazo, lactancia, niños menores de 6 años, pacientes con problemas digestivos, hepatopatías, enfermedades del sistema nervioso, o alergias respiratorias. Hipersensibilidad a ésta o a otras esencias.



Patente

Toxicidad ?

Composición
compleja



Pulverizar

Tamizar



Humectar el polvo
Formar pasta homogénea



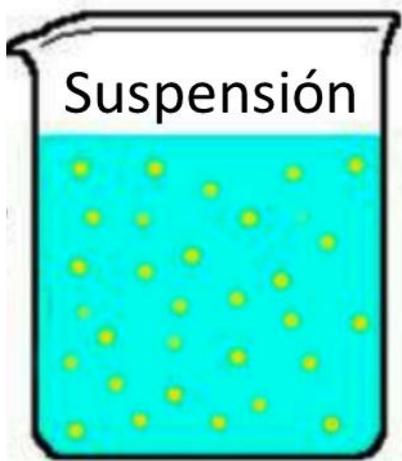
Dilución



Homogeneizar



7. Validación galénica



- Asegurar redispersabilidad
- Homogeneidad de la preparación tras agitación
- Ausencia de agregados o precipitados durante período validez*
- Caracteres organolépticos

Opcional : pH si conocemos pH máxima estabilidad de la preparación

8. Caducidad /período de validez

GBPP

Preparaciones acuosas

14 días 2-8°C

Presentación comercial

Máximo 10 días 2-8°C

Plazo de validez / fecha máxima de utilización de preparaciones acuosas orales líquidas para principios activos que se pueden conservar a temperatura ambiente y a Tª 2-8°C (recomendaciones / consenso GFT SEFH)

Sin estudios de estabilidad físico-química

a) Máximo 14 días a Tª 2-8°C envase cerrado. Una vez abierto el envase 8 días Tª 2- 8°C (sin conservantes) o 14 días a Tª 2-8°C (con conservantes).

10 días envase cerrado 2-8°C

Sin conservante: 8 días 2-8°C una vez abierto

Con conservante: 10 días 2-8°C una vez abierto

9. Envasado GBPP

- Los envases deben asegurar la correcta conservación del preparado: cierre hermético, protegido de la luz, la humedad y posible contaminación externa durante su conservación y utilización.
- Los materiales se seleccionarán en función de las propiedades físico-químicas de cada preparación
- *Es recomendable :*
 - *El uso de envases transparentes o translúcidos que permitan el control visual del preparado para asegurar la correcta homogenización previo a la administración.*
- *Todas las suspensiones deben ser etiquetadas indicando “Agitar antes de usar” e informar al usuario de cómo asegurarse de la correcta homogenización (control visual)*



Muchas gracias